

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-297320

(43)Date of publication of application : 05.12.1988

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 62-132071

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 28.05.1987

(72)Inventor : SUNAMI MASAKI
TAMADA MITSURU
ITO YUSUKE

(54) COMPLEX PATCH PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled preparation capable of stably maintaining a water-soluble drug and percutaneously absorbing the drug rapidly after application to the skin surface, by setting a water-soluble drug-containing hydrophilic base layer in an anhydrous state on the side of a water-impermeable sheet and a hydrous gel layer and a backing layer on the other side.

CONSTITUTION: A water-soluble drug-containing hydrophilic base layer substantially in an anhydrous state is set on one side of a water-impermeable sheet (preferably polyester type plastic film) having both sides with low adhesiveness, a hydrous gel layer comprising a water-soluble high polymer (e.g. polyacrylic acid or PVA) or a crosslinked material thereof and water and a backing layer are laminated to the other side of the sheet in this order to give the aimed complex patch preparation. Fiber aggregate, a water-soluble high polymer or a crosslinked material thereof is preferably used as the hydrophilic base layer. When used, the hydrophilic base layer and the hydrous gel layer are each released from the water-impermeable sheet and applied to the skin face in a superimposed laminated state.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-297320

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

S-6742-4C

B-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)12月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 複合貼付製剤

⑯ 特 願 昭62-132071

⑰ 出 願 昭62(1987)5月28日

⑱ 発 明 者 角 南 正 記 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者 玉 田 満 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者 伊 藤 祐 輔 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑲ 出 願 人 日 東 電 工 株 式 会 社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

複合貼付製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 両面が低接着性である水不透過性シートの片面に実質的に無水状態にある水溶性薬物含有水親和性基剤層が設けられ、且つ他面には含水ゲル層および裏打ち層がこの順序で積層されてなる複合貼付製剤。

(2) 含水ゲル層が水溶性高分子またはその架橋体と水とからなる特許請求の範囲第1項記載の複合貼付製剤。

(3) 水溶性高分子がポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンから選ばれた一種である特許請求の範囲第2項記載の複合貼付製剤。

(4) 水親和性基剤層が繊維の集合体である特許請求の範囲第1項記載の複合貼付製剤。

(5) 水親和性基剤層がスポンジ層である特許請求の範囲第1項記載の複合貼付製剤。

(6) 水親和性基剤層が穿孔処理されている特許請求の範囲第1項記載の複合貼付製剤。

(7) 水親和性基剤層が水溶性高分子またはその架橋体からなる特許請求の範囲第1項記載の複合貼付製剤。

(8) 水溶性高分子がポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンから選ばれた一種である特許請求の範囲第7項記載の複合貼付製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は皮膚を通して薬物を生体内に投与し、各種疾患の治療を行うための複合貼付製剤に関するものであり、詳しくは水性環境下での保存安定性に乏しい水溶性薬物を皮膚適用時まで分解させずに安定に保持することができ、且つ皮膚面適用後すみやかに含有する薬物を経皮的に生体内へ吸収させることができる複合貼付製剤に関する。

<従来の技術>

近年、各種疾患を治療するために薬理学的活性

を有する薬物の経口投与や注射による投与に代わって、操作の簡便さ、薬理効果の持続化および副作用の軽減等を目的とした経皮投与が注目され、種々の貼付製剤の開発が行われている。

これらの貼付製剤のうち、薬物の経皮吸収性の良好な製剤として第3図のように水溶性薬物をポリビニルアルコールやポリビニルピロリドンの如き水溶性高分子からなる含水ゲル3'に含有させ、裏打ち層4と粘着剤層7からなる粘着シートに積層したものが開発されている(特表昭57-500980号公報)。

かかるゲル製剤は含水状態であるので皮膚面に貼付した際の皮膚刺激や、剥離除去時の皮膚に対する物理的刺激が少ない。また、含有する薬物も水溶性薬物を使用しているので、製造直後は水を媒体とする薬物の拡散移動がスムーズに起こり易く、薬物の皮膚面への放出性、皮膚吸収性が良好であるといえる。

また、徐放化を目的とした製剤として、裏打ち部材に薬物貯蔵層および薬物拡散制御層を順次積

層してなる製剤も提案されている(特開昭59-84816号公報)。かかる製剤は薬物貯蔵層中の薬物を拡散制御層を経て実質的に一定の制御された速度にて皮膚面に放出し、その血中濃度を一定に保とうとするものである。

<発明が解決しようとする問題点>

しかし、上記含水ゲル製剤は薬物の放出性や薬理効果の発揮の点で製造直後は良好といえるが、薬物は水性環境下に置かれるため製剤化した後の保存安定性が悪く、薬物の分解によって薬物含有量が低下して使用時に薬理効果を充分に発揮できない場合もあり、使用できる薬物にも制限があった。

また、上記徐放化製剤の場合、一般に皮膚に存在する角質層が薬物吸収のバリアー層となるので、製剤的に徐放化を厳格に行った場合には血中もしくは組織中の薬物濃度が治療上有効な濃度にまで達しない場合や、たとえ達したとしても効果を発揮するまでに長時間を要したりする場合があった。

従って、本発明の目的は、水性環境下での保存

安定性に乏しい水溶性薬物を皮膚適用時まで分解させずに安定に保持することができる含水ゲルを利用した複合貼付製剤を提供することにある。

また、本発明の他の目的は、皮膚面に適用後すみやかに含有する薬物を経皮的に生体内へ吸収させることができる複合貼付製剤を提供することにある。

<問題点を解決するための手段>

即ち、本発明の複合貼付製剤は両面が低接着性である水不透過性シートの片面に実質的に無水状態にある水溶性薬物含有水親和性基剤層が設けられ、且つ他面には含水ゲル層および裏打ち層がこの順序で積層されてなるものである。

以下、図面を用いて本発明の複合貼付製剤を具体的に説明する。

第1図は本発明の複合貼付製剤の一実施例の断面図であり、両面が低接着性である水不透過性シート1の片面に実質的に無水状態にある水溶性薬物含有の水親和性基剤層2が設けられており、他面には含水ゲル層3および裏打ち層4がこの順序で

積層されている。さらに、本発明においては図示するように、実質的に無水状態にある水溶性薬物含有の水親和性基剤層2の露出面に汚染を防止する目的でシリコーン処理などの剥離処理を施したプラスチックシートの如き剥離シート5を適宜設けることが好ましい。

また、第2図は本発明の複合貼付製剤の他の実施例の断面図であり、水親和性基剤層2の汚染を完全に防止するように剥離処理を施した剥離シート5を用いて水親和性基剤層2の露出面を完全に覆うように積層したものであり、水不透過性シート1と剥離シート5との接触部6は接着剤や熱接着などの手段によってシールされている。

本発明の複合貼付製剤は、上記第1図および第2図のように両面が低接着性である水不透過性シート1の両面に、水溶性薬物を含有する水親和性基剤層2および含水ゲル層3をそれぞれ剥離可能な状態で貼着しているので、使用に際しては、水不透過性シート1の両面からそれぞれの層を剥離して裏打ちされた含水ゲル層3に水親和性基剤層

2を重ね合わせたのち皮膚面に貼着するか、もしくは皮膚面に水溶性薬物を含有する水親和性基剤層2を貼着したのち、含水ゲル層3を重ね合わせるように貼着、積層することによって皮膚面に適用することができる。なお、裏打ち層4の端縁突出部に設けられている粘着剤層7は本発明の複合貼付製剤を皮膚面に密着固定させるのに好都合である。

このように本発明によれば、皮膚適用時において初めて水親和性基剤層2に含水ゲル層3から水分が供給され、該基剤層2に含有されている水溶性薬物の拡散移動性が高まり、水分が皮膚角質層内へ移行するのに帯同して薬物の移行が促進され、皮膚適用後、短時間の間に治療に十分な量の薬物が経皮吸収されるのである。

本発明において両面が低接着性である水不透過性シート1は水親和性基剤層2や含水ゲル層3に対して低接着性を示すものであり、保存時において含水ゲル層3からの水分を水親和性基剤層2へ移行させないものであれば特に制限はなく、シ-

ート材料自体が低接着性であるものや、シリコーン処理などによる剥離処理を両面に施したものが使用できる。このようなシートとしては剥離処理のしやすさや自己支持性などの点からプラスチックシートを用いることが好ましく、特にポリエステル系プラスチックフィルムを好ましく用いることができる。

本発明において、上記水不透過性シート1の片面に設けられる水親和性基剤層2は、水溶性薬物を分解させずに長期間にわたって安定に保持する層であって、実質的に無水状態の層である。即ち、水分の存在下で不安定となる水溶性薬物を皮膚面に適用するまで水分と隔離した状態で保持するものである。

このような水親和性基剤層2を形成する材料としては、含水ゲル層3からの水分を皮膚適用時に吸収して薬物の拡散移動性を高める作用を有するもので、近年、皮膚刺激の少ないものとして傷テープ等にも多く用いられている織布、不織布、編布の如き繊維の集合体、および水溶性高分子また

はその架橋体を用いることが好ましい。水溶性高分子としては例えばポリアクリル酸またはその塩（例えばナトリウムやカリウムの如き一価塩など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。架橋体としてはポリアクリル酸またはその塩などの水溶性高分子をミョウバンなどの多価金属塩またはトリグリシジルイソシアネートなどの分子中に少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物の如き架橋剤によって架橋せしめたものや、水溶性高分子に放射線照射のような物理的処理を施したものなどが挙げられる。なお、上記水親和性基剤層2には柔軟性や水吸収性等を付与する目的で、グリセリンなどの多価アルコールを通宜添加することもできる。

上記水親和性基剤層2は、水溶性薬物と上記材料とを緊密状態に混合して圧縮成形したタブレットやシート状にする方法、両者を水溶液中にて混合して均一な溶液としたのちシート等に流延塗布して乾燥しシートやフィルム状にする方法、もしくは該溶液を型枠に流延して乾燥固化する方法など

によって得ることができる。

また、含水ゲル層3から上記水親和性基剤層2への水分の吸収を高めて含有する水溶性薬物の拡散移動性をさらに向上させるためには、該基剤層2の形成後に該層2に穿孔処理を施したり、該基剤層形成用の水溶液を凍結乾燥してスポンジ状の基剤層とすることが好ましい。

上記水親和性基剤層2に含有させる水溶性薬物としては、皮膚吸収によって薬理効果を発揮するものであれば制限はなく、例えば消炎鎮痛剤、精神安定剤、降圧剤などの循環器系薬物や抗生物質、麻酔剤、抗菌剤、抗腫瘍剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤などの薬物が挙げられ、該薬物は該基剤層2中に0.1～30重量%の範囲で配合される。特に、水性環境下での安定性に乏しい水溶性薬物を用いた場合において本発明における効果が最も顕著に現れる。

前記水不透過性シート1の他面に積層される含水ゲル層3は使用時において上記水親和性基剤層2に水を供給して、薬物の拡散移動性を高める作

用を呈する層であり、該層を構成する材料としては少なくとも水分を保持し、且つ保形性を有するものであればよい。このような材料としては例えばカラギーナン、ゼラチン、カラヤゴム等の多糖類、セルロース誘導体、イソブレンゴム、天然ゴム、スチレン-イソブレン（またはブタジエン）-スチレンブロック共重合体ゴムなどが挙げられるが、水に対する親和性の点から水溶性高分子またはその架橋体を用いることが好ましく、このような水溶性高分子としてはポリアクリル酸またはその塩（例えばナトリウムやカリウムの加キ一価塩など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが上記特性を備えた含水ゲルとしての保形性や保水性、品質の安定性などの点から好ましいものである。特にポリビニルアルコールは第11改正日本薬局方にも収載され上記特性の他、安全性も高いので好ましく使用できるものである。

また、本発明においてポリビニルアルコールを含水ゲル層3の形成用に使用する場合、該ポリビニルアルコールとしては完全けん化物でも部分け

ん化物でもよい。しかし、得られる含水ゲルの強度や保型性の点から、けん化度95モル%以上、特に97モル%以上で、平均重合度1000以上、特に1700~2600程度の高重合度品を使用することが好ましい。また、このようなポリビニルアルコールはそのまま用いてもよいが、製剤化した際の保型性の点からは架橋を施した方が好ましく、架橋手段としてはポリビニルアルコール分子中に存在する水酸基を利用した架橋剤による化学的架橋や、電子線や放射線、紫外線などを照射する物理的架橋などが利用できる。また、特開昭60-177066号公報に記載の方法（低温結晶化法）、即ちポリビニルアルコールの濃厚水溶液を氷点以下の低温にて凍結させて氷相と高分子相が分離した相分離構造体とし、その結果、高分子相中の分子鎖の局所濃度が高まり高分子鎖間で二次結合が形成されて結晶核ができるので、その後、氷点以上の温度にて徐々に融解することによって結晶を生長させて強固な三次元網目構造を有する架橋体とする方法も製法的には簡易な方法

であり、好ましく使用することができる。

上記低温結晶化法を採用する場合、ポリビニルアルコールの濃厚水溶液を10~30重量%とすることが含水ゲルの形成のためには好ましく、該濃度範囲外ではゲルが軟弱すぎたり、柔軟性に欠けたりして皮膚面に貼付するのに不適当となる恐れがある。

この濃厚水溶液は氷点以下の低温で凍結させるが、通常-5~-20℃の温度に直ちに冷却し、約5時間以上凍結させることが相分離構造体を速やかに作り、結晶核を形成させる上で好ましく、また凍結後氷点以上の温度、好ましくは5~25℃の室温以下の温度にて約8時間以上放置して徐々に融解させることで強固な含水ゲルが得られる。

この含水ゲルはミクロ多孔質状態のゲルであり、本発明の複合貼付製剤に使用した場合、水親和性基剤層2への水分の移行がスムーズであり、含有する薬物の放出性が良好となる。

また、含水ゲル層3には必要に応じて、グリセリン、ポリグリセリン、エチレングリコール、ジ

エチレングレコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレン-プロピレングリコール共重合体等の多価アルコール類や、ジイソプロピルアジベート、エチルカプロエート、ジエチルセバケート等の公知の経皮吸収促進助剤を適宜含有させることもできる。

含水ゲル層3に含有する水分量は薬物の拡散移動性やゲル層3の保形性や保水能を考慮すると、含水ゲル層3中に50~95重量%、好ましくは60~90重量%の範囲となるように設定するのがよい。

また、含水ゲル層3の厚みは適用する皮膚面の動きに追従できる柔軟性などの点から、100~2000 μ m、特に300~1000 μ mの範囲とすることが好ましい。

上記含水ゲル層3はプラスチック、金属箔、紙、不織布、織布などからなるシート、またはこれらの複合シートなどの裏打ち層4を積層した状態で前記水不透過性シート1の一面に設けられる。

このような裏打ち層4は前記含水ゲル層2と圧着などによって積層することもできる。

<発明の効果>

以上のように、本発明の複合貼付製剤は両面が低接着性である水不透過性シートに剝離可能な状態で、実質的に無水状態で水溶性薬物を含有する水親和性基剤層および含水ゲル層をそれぞれ別体に貼着しているので、水性環境下での保存安定性に乏しい水溶性薬物を、長期間にわたって安定に保持できるものである。また、使用に際しては前記水親和性基剤層および含水ゲル層をそれぞれ水不透過性シートから剝離して重ね合うように積層した状態で皮膚面に適用することによって、含水ゲル中の水分が水親和性基剤層に移行し、該基剤層中に含有する水溶性薬物の拡散移動性が良好となり、薬物の皮膚面への速やかな放出および皮膚吸収が高まり、各種疾患に対して顕著な薬理効果を発揮できるものである。

<実施例>

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に

比較例1

実施例1にて得られた含水ゲル層3にインドメタシンナトリウムを $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例2

10重量%ポリビニルアルコール水溶液100重量部に、インドメタシンナトリウム1重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剝離シートの処理面に塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。インドメタシンナトリウムの含有量は $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

次に、両面剝離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例1で得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

実施例3

20重量%ポリビニルピロリドン(分子量16

説明する。

実施例1

20重量%ポリアクリル酸ナトリウム水溶液70重量部に、トリグリシジルイソシアネート0.4重量部を添加、混合して均一な水溶液を調製した。

該水溶液を不織布側にアクリル系粘着剤層 $40\mu\text{m}$ を設けたポリエチレンとレーヨン製不織布との積層シートの不織布側に、厚さ1mmに塗布して常温放置し、弱粘着性を有する含水ゲル層3を裏打ち層4上に形成した。

一方、水溶性薬物としてインドメタシンナトリウムを水に均一に溶解したのち、不織布に含浸させ、次にこれを室温にて真空乾燥させることによって水親和性基剤層2を得た。インドメタシンナトリウムの含有量は $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

次に、両面剝離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には上記含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

万)水溶液を厚さ $500\mu\text{m}$ の型枠に入れ、5Mrad.の電子線照射を行って含水ゲル層3を作製し、実施例1にて使用した粘着剤層を設けた積層シートを裏打ちして裏打ち層4を有する含水ゲル層3を作製した。

次に、両面剝離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に実施例1にて得た水親和性基剤層2を、他面には上記裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例2

実施例3にて得られた含水ゲル層3にインドメタシンナトリウムを $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例4

ポリビニルアルコール(けん化度99.5モル%、平均重合度1700)の10重量%水溶液を厚さ1mmの型枠に注入し、次に不織布側にアクリル系粘着剤層 $40\mu\text{m}$ を設けたポリエチレンとレーヨ

ン製不織布との積層シートの不織布側を上記ポリビニルアルコール水溶液と接するようにして型枠上を覆い、フリーザーにて凍結させた。凍結後、10℃にて徐々に融解して（融解時間8時間）、裏打ち層4上に形成された弱粘着性を有する含水ゲル層3を得た。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に実施例1にて得たインドメタシンナトリウム含有の水親和性基剤層2を、他面には上記裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例3

実施例4にて得られた含水ゲル層3にインドメタシンナトリウムを150μg/cm²含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例5

ポリビニルアルコール（けん化度89モル%、平均重合度1700）の10重量%水溶液100

得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例4

実施例1にて得られた含水ゲル層3に塩酸イソプロテレノロールを500μg/cm²含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例7

10重量%ポリビニルアルコール水溶液100重量部に、塩酸イソプロテレノロール3重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剥離シートの処理面に塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。塩酸イソプロテレノロールの含有量は500μg/cm²であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例1にて得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

重量部に、インドメタシンナトリウム1重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剥離シートの処理面に塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。インドメタシンナトリウムの含有量は150μg/cm²であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例4にて得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

実施例6

水溶性薬物としての塩酸イソプロテレノロールを水に均一に溶解したのち、レーヨン製の不織布に含浸させ、次いで真空乾燥することによって水親和性基剤層2を得た。塩酸イソプロテレノロールの含有量は500μg/cm²であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例1にて

実施例8

ポリビニルアルコール（けん化度89モル%、平均重合度1700）の10重量%水溶液100重量部に、塩酸イソプロテレノロール3重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剥離シートの処理面に塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。塩酸イソプロテレノロールの含有量は500μg/cm²であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例4にて得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例5

実施例4にて得られた含水ゲル層3に塩酸イソプロテレノロールを500μg/cm²含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例9

水溶性薬物としての塩酸クロニジンを水に均一に溶解したのち、レーヨン製の不織布に含浸させ、次いで真空乾燥することによって水親和性基剤層2を得た。塩酸クロニジンの含有量は $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例1にて得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例6

実施例1にて得られた含水ゲル層3に塩酸クロニジンを $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

実施例10

10重量%ポリビニルアルコール水溶液100重量部に、塩酸クロニジン2重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剥離シートの処理面に

塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。塩酸クロニジンの含有量は $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例1にて得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

実施例11

ポリビニルアルコール(けん化度89モル%、平均重合度1700)の10重量%水溶液100重量部に、塩酸クロニジン2重量部、グリセリン0.5重量部を添加、溶解して均一な水溶液としたのち、片面に処理を施した剥離シートの処理面に塗布、乾燥して実質的に無水状態の水親和性基剤層2を得た。塩酸クロニジンの含有量は $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

次に、両面剥離処理を施したポリエチレンテレフタレートからなる水不透過性シート1の片面に上記水親和性基剤層2を、他面には実施例4にて

得た裏打ちされた含水ゲル層3をそれぞれ貼着して本発明の複合貼付製剤を得た。

比較例7

実施例4にて得られた含水ゲル層3に塩酸クロニジンを $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 含有させて、水親和性基剤層2を有しない薬物含有含水ゲル層と裏打ち層とからなる貼付製剤を作製した。

各実施例および比較例にて得た製剤を密閉容器に保管し、40℃で6ヵ月間保存したのち、貼付製剤中の薬物量を高速液体クロマトグラフィーにて測定し、貼付製剤中の薬物残存率を求めた。その結果を第1表に示した。

(以下、余白)

第 1 表

	薬物残存率 %
実施例1	99.5
実施例2	98.0
実施例3	99.5
実施例4	99.5
実施例5	98.5
実施例6	97.0
実施例7	96.5
実施例8	96.5
実施例9	98.0
実施例10	97.5
実施例11	97.5
比較例1	35.0
比較例2	20.0
比較例3	35.0
比較例4	5.0
比較例5	9.0
比較例6	40.0
比較例7	50.0

次に、実施例1～5にて得られた複合貼付製剤および市販ゲル軟膏をヒトの臀部450 cm^2 に貼付、もしくは塗布(インドメタシンナトリウムの皮膚面適用量が同量となるように塗布量を調整)して薬物の血漿中濃度を測定した。その結果を第4図および第5図に示した。

また、実施例6～11にて得た複合貼付製剤を

ヒトの胸部(実施例6~8では50℃、実施例9~11では9℃)に貼付し、市販の経口用錠剤(塩酸イソプロテレノール含量15mg、塩酸クロニジン15μg)を経口投与して各薬物の血漿中濃度をガスクロマトグラフィー(BCD)にて測定した。その結果を第6図および第7図に示した。

各図から明らかなように、本発明の実施例品は市販のゲル軟膏や経口用錠剤と比べて、速やかに血漿中濃度が上昇し、長時間にわたって持続的に効果を発揮することが判明した。

4. 図面の簡単な説明

第1図および第2図は本発明の複合貼付製剤の事例の断面図、第3図は従来の含水ゲル貼付製剤の断面図を示し、第4図~第7図は本発明の実施例品を皮膚面に適用した際の経時的な血漿中濃度の変化を市販品と比べて示したものである。

- 1…水不透過性シート、2…水親和性基剤層、3…含水ゲル層、4…裏打ち層、5…剥離シート

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 鎌居 五朗

